

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1958

THÈSE

N° 328

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

François, Lucien, Omer LEGRAND

né le 8 Mars 1931 à CAEN (Calvados)

- présentée et soutenue publiquement le

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DE LA FORME PUREMENT MEDULLAIRE
DE LA LEUCEMIE LYMPHOIDE CHRONIQUE

Président : M. PASTEUR VALLERY-RADOT (Professeur)

DACTYLO-SORBONNE

8, Rue Casimir Delavigne
PARIS - VI^e

1958

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

-:-

Année 1958

N°

T H E S E

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

François, Lucien, Omer L E G R A N D

né le 8 mars 1931 à Caen (Calvados)

-:-

Présentée et soutenue publiquement
le

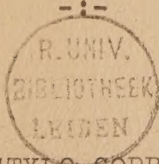
-:-

CONTRIBUTION A L'ETUDE
DE LA FORME PUREMENT MEDULLAIRE
DE LA LEUCEMIE LYMPHOIDE CHRONIQUE

-:-

Président : Monsieur PASTEUR VALLERY-RADOT
(Professeur)

-:-



DACTYLO-SORBONNE
8, rue Casimir Delavigne
PARIS
1958.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. BENARD, BROCC, CADENAT, CHABROL, CHAMPY,
 CHEVALLIER, CHEVASSU, DEBRE, DELBET, DONZELOT,
 GASTINEL, GUILLAIN, HALPHEN, HARVIER, HAZARD,
 HEUYER, LAROCHE G., LAUBRY, LEMAITRE, LEVY-SOLAL,
 LHERMITTE, LIAN, LOEPER, MARION, MATHIEU, MOCQUOT,
 MONDOR, MONOD, MULON, OLIVIER, OMBREDANNE, STROHL,
 TANON, VELTER.

DOYEN Léon BINET
 Membre de l'Institut
 ASSESSEUR Jean VERNE

I.- PROFESSEURS

MM.

Anatomie	CORDIER
Anatomie pathologique	DELARUE
Bactériologie	FASQUELLE
Biologie app. à l'Education phys. } et aux Sports }	CHAILLET-BERT
Biologie Médicale	FAUVERT
Cancérologie méd., sociale	BERNARD J.
Carcinologie	REDON
Chimie Méd.	JAYLE
Clinique Chir.	{ Hôtel-Dieu MENEGAUX
	{ Salpêtrière MOULONGUET
	{ Cochin QUENU
	{ Beaujon SICARD
Clinique Chir. cardio-vasculaire	G. d'ALLAINES
Clinique Chir. réparatrice et } orthop. }	MERLE d'AUBIGNE
Clinique de Cardiologie	MOUQUIN
Clinique Chir. infantile et } d'orthop. }	FEVRE
Clinique Chir. pleuro-pulm.	MATHEY
Clinique de la Tuberculose	BERNARD Et.
Clinique de neuro-chir.	PETIT-DUTAILLIS
Clinique de Puéricult.	LELONG
Clinique des maladies cutanées } et syphilitiques }	DEGOS
Clinique des mal. du sang	MARCHAL
Clinique mal. du système nerv.	ALAJOUANINE
Clinique des maladies des enf.	CATHALA
Clinique des maladies infectieuses	MOLLARET

Clinique des Maladies mentales et de l'encéphale	} DELAY
Clinique du diabète sucré et des maladies de la nutrition)	} BOULIN
Clinique gynécologique	FUNCK-BRENTANO
	BARIETY
Cliniques Médicales	JUSTIN-BESANÇON
	MOREAU
	de GENNES
Clinique Méd.hydro-climat.thérap.	DEBRAY
Clinique médicale propédeutique	{ PASTEUR-VALLERY
	RADOT
	LANTUEJOUL
Cliniques obstétricales	{ VARANGOT
	LACOMME
Clinique ophtalmologique	RENARD
Clinique oto-rhino-laryngologique	AUBIN
Clinique psychiatrique infantile	MICHAUX
Clinique rhumatologique	COSTE
Clinique stomatologique	DECHAUME
Clinique urologique	FEY
Embryologie	GIROUD
Génétique	LAMY
Histoire de l' Méd. et de la Chir.	SOULIE
Histologie	VERNE
Hygiène et Clinique lère Enfance	TURPIN
Hygiène et Méd. Préventive	JOANNON
Médecine du Travail	DESOILLE
Médecine Légale	PIEDELIEVRE
Parasitologi et hist.nat.Méd.	GALLIARD
Pathologie chirurgicale	COUVELAIRE
Pathologie exotique	LAVIER
Path. expérimentale et comparée	LENEGRE
Path. Hum. et Immun. exp.	MERKLEN
Pathologie médicale	DECOURT
Path. et Thérapeut. générales	GARCIN
Pédiatrie sociale	JULIEN MARIE
Pharmacologie et matière méd.	CHEYMOL
Physico-chimie méd.	N...
Physiologie	BINET
Physique médicale	DOGNON
Problèmes alimentaires (ch.t.pers.)	HAMBURGER
Radiologie médicale	DESGREZ
Technique chirurgicale	PATEL
Thérapeutique	BROUET
Thérapeutique chirurgicale	SENEQUE
Thérapeutique médicale	LEMAIPE

II.- PROFESSEURS SANS CHAIRE MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES ET AGREGES

MM.		MM.	
Anatomie	(CABROL DEBEYRE DELMAS OLIVIER G. Melle GAU- THIER V. BUSSE GOUYGOU	Pat. chir.	(DUBOST FAUREL FLABEAU GERMAIN GOSSET LAURENCE LORTAT-JACOB OLIVIER (Cl.) POILLEUX THONERET VERNE (J.M.)
Ana.Path.	(CHRISTOL NEVCT		
Bactériologie	(BOURLIERE ETTORI POLONOVSKI J.	Pat.expéri- ment.	(MAURICE LOEPER BOUVIER BOUDIN BRICAIRE BRISSAUD CASTAIGNE CONTE DEROT DOMART LAMOTTE LAROCHE MACREZ MILLIEZ PEQUIGNOT PERRAULT RAMBERT ROYER THIEFFRY TURIAF WOLFROHM (POLONOVSKI Cl.) MOZZICONACCI (JOSEPH
Biol. Méd.	(DUPERRAT TUCHMANN COUJARD N.		
Chimie méd.	(CORNET BOYER DEPARIS		
Dermato-syph.	(BASTIN DEROBERTE GAULTIER HADENGUE	Path. Méd.	
Embryologie	(DAVID LHERMITTE GRASSET LE LORIER		
Histologie	(LEPAGE MERGER MORIN RAVINA ROBEY		
Hydrologie	(BREGEAT DESVIGNES		
Hygiène	(JUDET AUBRY MADURO BRUMPT CHABAUD ABOULKER BARCAT BAUMANN CAUCHOIX		
Mal. infect.			
Médecine			
légale et du Trav.)			
Neurochir.			
Neurologie			
Obstétrique			
Ophtal- mologie)		Pédiatrie	
Orthopédie		Pharmacol.	Melle LEVY (BARGETON DEJOURS PARROT DJOURNO GUGEROT KREIS BARUK PICHOT
Oto-rhino- laryngol.)		Physiol.	
Parasito.		Physique	
Parasito.col.		Médicale	
Pat. chir.		Pneumo-phtis.	
		Psychiatrie	

	MM.		MM.
Psych.infant.	N...	Urologie	KUSS
Rhumatologie	DELMARRE	Thérapeut.	CHASSAGNE
Stomato.	{ CHAPUT Mme		
	{ CERNEA		

III.- PROFESSEURS HONORAIRES
ET AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE
pour le Service des Examens

M. LE LORIER.

IV.- PROFESSEURS SANS CHAIRE ET
AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE
A TITRE PERMANENT

	MM.		MM.
	{ AMELINE	Urologie	N...
	{ HUGUIER		{ DREYFUS
Clin.Chir.	{ LEGER	Clinique Méd.	{ HAGUENAU
	{ PADOVANI		{ KOURILSKY
	{ ROUX		
Clinique)	{ ECALLE		
obstét.)	{ MAYER		
Clin.opht.	OFFRET		

Secrétaire de la Faculté M. MOREL
Secrétaire-Adjoint Melle CHAINTREUIL

Bibliothécaire en Chef Dr HAHN
Conservateur Melle GOICHON
Bibliothécaires { Melles DUMAITRE
LE NOIR
LAURENT
QUIEVREUX

Par délibération en date du 9 décembre 1798,
l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les
dissertations qui lui seront présentées, doivent
être considérées comme propres à leurs auteurs
et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation
ni improbation.

A mes Parents

En témoignage de mon amour
filial et de ma reconnaissance.

A Madame VESLIN et Madame LEGRAND

mes Grand'Mères

A Monsieur et Madame G. BOUCHARD

Avec toute mon affection.

A ma Famille

A tous mes Amis.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

À notre Président de Thèse

Monsieur le Professeur PASTEUR VALLERY-RADOT

Professeur de Clinique Médicale à la
Faculté de Médecine de Paris
Médecin des Hôpitaux
Membre de l'Académie Nationale de
Médecine
Membre de l'Académie Française
Grand Officier de la Légion d'Honneur

Qui nous fait le grand honneur
d'accepter la présidence de
cette thèse.

En témoignage de notre
reconnaissance et de notre
profond respect.

A Madame le Docteur BERTRAND-FONTAINE

Médecin de l'Hôpital Beaujon

Qui nous a inspiré le sujet de ce travail et nous a réservé dans son service un accueil bienveillant, auquel nous avons été très sensible.

Hommages respectueux et reconnaissants.

A Monsieur le Docteur SCHNEIDER

Assistant de l'Hôpital Beaujon

Qui nous a aidé de ses suggestions, de ses conseils et de son expérience.

Avec toute notre reconnaissance.

A Monsieur le Docteur ODIC

A Monsieur le Docteur LOUVEAU
Ancien Chef de Clinique à la Faculté

Médecins de l'Hôpital de SEVRES

De qui nous avons reçu un enseignement précieux et toujours bienveillant.

Nous nous faisons un agréable devoir de leur exprimer aujourd'hui notre vive gratitude et notre respectueux attachement.

A Monsieur le Docteur R. BOUCHARD-POTOKI
Ancien Chef de Clinique à la Faculté

Hommages respectueux.

CONTRIBUTION A L'ETUDE
DE LA FORME PUREMENT MEDULLAIRE
DE LA LEUCEMIE LYMPHOIDE CHRONIQUE

- :-

INTRODUCTION

-:-

Il est bien classique de définir actuellement la leucémie lymphoïde chronique comme une prolifération systématisée du tissu lymphadénoïde, caractérisée cliniquement par une adénopathie diffuse qu'accompagne une splénomégalie souvent modérée, et par une évolution fatale à plus ou moins longue échéance, classiquement de dix-huit mois à cinq ans. Son diagnostic s'appuie sur les résultats de numération-formule sanguine, et sur l'étude de prélèvements ganglionnaires spléniques et surtout médullaires.

C'est en 1845 que VIRCHOW a individualisé la leucémie comme une affection des organes hématopoïétiques. En 1853, il distingua la "Leucémie Lymphatique à petites cellules", et quelques années plus tard, EHRLICH classa définitivement les leucémies reconnues à cette époque en Myéloïde et Lymphoïde.

Et, si déjà au 19ème siècle, malgré les moyens insuffisants et les techniques d'examens biologiques relativement fragiles, on avait catalogué en partie cette affection; c'est que bien souvent la clinique à elle seule permet d'en évoquer sinon d'en affirmer le diagnostic : en règle, un homme de 50 ans ou plus vient consulter pour des adénopathies apparues progressivement au niveau du cou, des aisselles ou des plis inguinaux, à tendance souvent symétrique. Il se plaint en même temps de fatigue, d'amaigrisse-

ment, quelquefois d'une fièvre légère. L'examen physique identifie rapidement une adénopathie faite de nombreux ganglions inégalement hypertrophiés, tous bien isolés, mobiles et durs ; on trouve souvent une rate débordant de quelques centimètres le rebord costal, ou simplement un élargissement de la matité splénique. On s'empresse de demander des examens hématologiques qui viendront confirmer ce que l'on redoutait.

Pourtant il est des formes où les symptômes physiques et fonctionnels ne permettent pas de soupçonner la maladie : on connaît la forme splénique pure sans adénopathie (HAYEM et LION), la forme spléno-hépatique, où le foie peut atteindre des proportions considérables, la forme intestinale, les formes amygdaliennes, etc... Les examens hématologiques et la ponction des centres hémato-poïétiques prennent alors une importance primordiale.

Parfois même ceux-ci prêtent à caution : le sang peut être sub-leucémique ou aleucémique. Ailleurs, une symptomatologie secondaire se développe, prédomine, et oriente vers de fausses pistes. L'hyperplasie lymphocytaire dans la moelle peut étouffer la série rouge, la série myélocytaire, et c'est l'anémie, l'agranulocytose ou les purpura qui apparaîtront au premier plan. Quand les infections que la leucémie favorise prédominent, on pensera à un état septique : c'est sur l'hémogramme et le myélogramme que se basera le diagnostic.

Enfin, dans un nombre restreint mais non négligeable de cas, les signes cliniques les plus caractérisés de la leucémie font entièrement défaut : le sujet ne se plaint que d'une affection banale que l'on croit facilement identifier, mais un examen du sang pratiqué pour une raison quelconque attire l'attention : on fait une ponction sternale, elle ne laisse aucun doute, le sujet a une lymphose.

Il s'agit d'une forme très particulière de la leucémie lymphoïde chronique au cours de laquelle le syndrome clinique habituel est absent. Il y a véritable mutisme de la clinique ; seuls parlent le sang et la moelle, en dehors de toute autre manifestation, à condition bien sûr, que l'on y pense ou que l'on ait l'occasion de pratiquer les examens nécessaires.

PREMIERES OBSERVATIONS

-:-

Répétons dès maintenant que cette forme sans symptômes cliniques de la leucémie lymphoïde chronique est rare, exceptionnelle même pour certains : on a évalué sa fréquence à 3 % proportion qui peut sembler dépasser la réalité. Car si l'on s'en tient aux cas précis répondant strictement à certains critères :

- Critère clinique : ni adénopathie ni splénomégalie valables,

- Critère évolutif : ne permettant pas de mettre en doute le caractère de "chronicité",

- Critère hématologique : absence de formes jeunes des éléments figurés à des taux anormalement élevés,

on s'aperçoit que les cas indiscutables sont très clairsemés dans la littérature, et que l'histoire de cette forme médullaire pure est relativement récente. Il est vrai que l'on peut se demander si elle est toujours reconnue, du moins dans son véritable aspect, comme nous le verrons.

C'est C. AUBERTIN qui, en 1927, fit état le premier d'une observation réellement intéressante qu'il publia dans le Bulletin et Mémoires de la Société Médicale des Hôpitaux :

Il s'agissait d'un homme de 56 ans, venu

consulter en mai 1926, parce qu'il présentait depuis quelques semaines des "phénomènes hémorragiques" : en fait un purpura accompagné d'hématuries.

L'examen ne révélait rien, hormis les taches purpuriques ; la température était à 37°, l'état général relativement bon, la rate n'était pas perceptible, et l'exploration soigneuse des zones ganglionnaires ne révélait aucune adénopathie.

Pourtant un examen de la formule sanguine fut pratiqué : il révéla une très légère anémie à 4.930.000 G.R., un taux d'hémoglobine à 80 % et une valeur globulaire à 0,8. Par contre, la numération leucocytaire montra la présence de 86.800 éléments avec 73 % de lymphocytes.

Un traitement radiothérapique fut institué et l'on vit le nombre de globules blancs retomber à 10.800 avec une ascension des polynucléaires à 34 %. Le syndrome hémorragique disparut, le malade continua à mener une vie active, et en janvier 1927, il se considéra comme guéri.

"Dans l'observation présente, dit Ch. AUBERTIN, il est à peu près certain que l'hyperplasie de la moelle existe et qu'à elle seule elle est assez intense pour retentir sur le sang. L'action de la radiothérapie dirigée sur les seules extrémités osseuses le prouve. Le terme de "Médullaire pure" peut être, cliniquement du moins, appliqué".

En février 1930, BENSIS et GOUTTAS publièrent deux nouveaux cas :

- L'un qu'ils intitulèrent "Leucémie lymphoïde à marche chronique, sans splénomégalie ni adénopathies" était celui d'une femme de 58 ans, chez qui depuis 1927, on soupçonnait une

maladie de Basedow, et qui était porteuse d'un petit chapelet ganglionnaire cervical unilatéral (lequel ne devait d'ailleurs subir aucune modification au cours de la maladie).

L'hémogramme avait révélé :

G.R. = 4.100.000

Polynucléaires neutro	: 5,5 %
" éosino	: 0,5 %
" baso	: 0

G.B. = 110.000

Lymphocytes :

petits et moyens: 86 %

grands : 6 %

Monocytes : 2 %

Pas de lymphoblaste

- L'autre cas était celui d'une femme également âgée de 58 ans chez qui le 28 mars 1929, en l'absence de tout antécédent on trouva 80.000 G.B. dont 88 % de lymphocytes. Sans aucun traitement la leucocytose s'abaissa progressivement jusqu'à 30.000, mais la formule resta la même. BENSIS et GOUTTAS précisaient qu'il n'y avait ni rate perceptible ni hypertrophie des ganglions ou des amygdales et que l'état général était bon. Seule existait une urticaire tenace. Lors de la publication la malade était encore suivie et les auteurs estimaient que le début des troubles sanguins remontait à bien longtemps.

En 1942, c'est M. TROUILLER, de Lyon, qui rapporte l'observation que voici :

- Une femme de 31 ans hospitalisée en avril 1941 pour hémorragie au cours d'une grossesse accouche de deux jumeaux qui meurent. A la suite de cet accouchement, importante hémorragie. En 1942, nouvelle hospitalisation pour

abcès au sein. C'est alors que l'on découvre la formule sanguine suivante :

G.R. = 2.350.000

G.B. = 48.000 dont 78 % de lymphocytes.

En dehors de la pâleur, l'examen physique ne révèle absolument rien. Les hémogrammes successifs accusent l'augmentation simultanée de l'anémie et de la lymphocytose, mais aussi la transformation en leucémie lymphoblastique (38 % de lymphoblastes et 29 % de lymphocytes dans la moelle). En décembre, purpura, épistaxis, gingivorragies et hématuries complètent le tableau et aboutissent à la phase terminale le 8 janvier 1943.

Plus récemment en 1954, G. RENDU, rapporte trois observations ; nous en retiendrons surtout une :

- Un homme de 62 ans avec dans ses antécédents un drainage vésiculaire compliqué de pleurésie purulente, (traitée par thoracoplastie) est vu en mai 1951 pour rétention aiguë d'urine par hypertrophie de la prostate. Intervention. On ne trouve chez lui ni splénomégalie ni adénopathie et cependant l'examen du sang donne les résultats suivants:

G.R. = 4.050.000

G.B. = 51.000 avec une forte proportion de lymphocytes.

tandis que la moelle est elle aussi lymphoïde avec seulement 0,5 de leucoblaste.

En 1953, la numération montre 3.900.000 G.R. et 201.600 G.B. à prédominance toujours lymphocytaire, et malgré l'absence de signes cliniques de lymphose, le malade fut soumis à une cure de téléradiothérapie.

A la même époque de GRAILLY, LEGER, BLANC,

STAEFFEN et PERLANT de Bordeaux publièrent le cas suivant :

- Une femme de 60 ans consulte en Octobre 1949 pour fatigue et troubles digestifs avec léger amaigrissement. Les antécédents sont absents. A l'examen, on note de la pâleur et une tachycardie. Pas de fièvre. La palpation du cou révèle un goitre nodulaire qui existe, paraît-il, depuis 12 ans. La rate est un peu augmentée de volume, percevable sur trois travers de doigts en long, deux travers en large. Aucune adénopathie. On pratique une numération-formule sanguine qui donne les résultats suivants :

G.R. = 4.557.000 - Hb : 85 %
G.B. = 12.000
 Polynucléaires neutro : 20 %
 " éosino : 0
 " baso : 0
 Lymphocytes : 67 %
 Monocytes : 10 %
Cellules de type méta-myélocytes 3%

Le myélogramme montre une infiltration d'un type lymphoïde. Malgré le traitement stimulateur de la moelle, pas de changement pendant 4 ans, jusqu'au jour où une formule sanguine montre 80.000 G.B. avec 80 % de lymphocytes tandis que la rate n'a absolument pas augmenté de volume et que les adénopathies sont toujours absentes du tableau clinique. Un traitement à l'Uréthane puis au Phosphore radio-actif amène une légère diminution des globules blancs.

Et de GRAILLY, LEGER, BLANC, STAEFFEN et PERLANT concluent "Leucémie lymphoïde à type ambulatoire sans augmentation de volume de la rate et des ganglions, peu influencée par le Phosphore radio-actif et résistante à l'Uréthane". Notons en passant qu'ils

considérèrent l'absence de splénomégalie comme une contre-indication à la radiothérapie.

En 1956, G. HOUGIE relate entre autres, le cas d'un homme de 80 ans admis pour Hydrocèle, qui entre 1950 et 1955 alors qu'il était en parfaite santé apparente eut une formule blanche oscillant entre 30.000 et 40.000 leucocytes avec 18 % à 34 % de lymphocytes et 34 % de lymphocytes dans la moelle.

"Dans cinq cas équivalents, dit HOUGIE, alors que la rate et les ganglions ne montraient aucun signe histologique de leucémie, le sang et la moelle étaient pathognomoniques."

Citons enfin, dès maintenant la fort intéressante observation de HOFSTETTER, de Berne, parue la même année, et sur laquelle nous reviendrons.

OBSERVATION I

-:-

Madame B... Marie, 60 ans, concierge, est hospitalisée le 14 avril 1950 à l'hôpital Beaujon.

C'est une malade qui a un long passé hospitalier, en effet :

- En 1942, elle fut hospitalisée à Bichat pour une hémorragie cérébro-méningée avec un coma qui dura trois jours, séjour au cours duquel elle subit une série de Muthanol et d'acétylarsan, ce qui a laissé supposer la découverte d'une spécificité à cette époque.

- De Janvier à Avril 1947 :

Elle est venue à plusieurs reprises à la consultation de l'hôpital Beaujon pour bronchite et très grande fatigue générale. On lui trouve une T.A. à 17/8,5. L'examen clinique ne révèle que de petites séquelles d'hémiplégie droite. C'est au cours de cette période que l'on trouve les faits suivants :

G.R. = 3.960.000

G.B. = variant de 14.200 à 18.200

avec de 45 % à 61 % de lymphocytes.

Myélogramme : grosse proportion de lymphocytes jeunes et adultes.

L'examen ne révélait pas d'adénopathie mais seulement une rate perceptible à bout de doigts dans l'inspiration forcée.

- Le 12 avril 1947 : elle est hospitalisée pour zona du territoire fémoro-cutané.

- A l'entrée : malade subfébrile de 61 kg présentant un zona typique, l'examen clinique ne révèle en outre que les séquelles légères de l'hémiplégie droite.

- Examens complémentaires :

Urée sanguine = 0,25

B.W. négatif

- Le 16 Avril : G.B. = 12.000 dont 51 % de lymphocytes.

- Le 1er mai : G.B. = 22.000 dont 68 % de lymphocytes.

Myélogramme : Polynucléaires : 4 %

Lymphocytes : 45 %

Myélocytes : 13 %

Crase sanguine normale.

- En mai 1947, elle sort avec le diagnostic de leucémie lymphoïde chronique.

- De mai 1947 à novembre 1949 : elle n'est plus suivie.

- Le 10 novembre 1949, nouvelle hospitalisation : Entre cette fois, pour des crises nerveuses mal définies, avec état dépressif permanent, dont la fréquence va croissant depuis le mois de Mars de la même année : sensation de "vague", avec asthénie et malaise général mais sans aura ; puis palpitations intenses et rapides (pouls à 120, régulier) avec tremblement généralisé, sans contracture. Ni perte de connaissance, ni morsure de la langue - Durée : quelques minutes. Ces crises laissent la malade obnubilée. L'examen montre qu'elle est fatiguée, subfébrile.

- Les réflexes sont vifs, il y a un Babinski à droite.

- Bradypsychie nette
- Inégalité et irrégularité pupillaires avec R.P.M. lent ; mais le fond de l'oeil est normal.

- T.A. : 14 /7
- Pas d'adénopathie
- Toutefois la rate est percutable et palpable à bout de doigts.
- Tous les examens sont négatifs par ailleurs.

Seule une radiographie thoracique peut faire soupçonner une adénopathie trachéo-bronchique gauche.

- Et G.B. = 52.000 dont 95 % de lymphocytes.
- Myélogramme : Leucose lymphoïde en poussée aiguë.

Transfusion - Téléradiothérapie générale.

Evolution de la formule sanguine au cours du séjour :

23-11-49	G.B.	=	26.000	dont	89 %	de lymphocytes
6-12-49	G.B.	=	76.000	"	85 %	" "
10-12-49	G.B.	=	52.000	"	95 %	" "
13-12-49	G.B.	=	36.800	"	91 %	" "
19-12-49	G.B.	=	30.000	"	91 %	" "
22-12-49	G.B.	=	36.000	"	84 %	" "

- La malade sort le 8 Janvier.

- Le 8 Février on trouve :

G.B. = 16.500 dont 76 % de lymphocytes.
et dans la moelle une hyperplasie lymphoïde pure.

- A cette date, les crises neurologiques persistent et apparaît un signe de Babinski bilatéral.

Des radios du crâne montrent des hyperclartés en taches.

- En avril 1950 :

G.B. = 46.600 dont 96 % de lymphocytes, tandis qu'une encéphalographie gazeuse objective une atrophie corticale et un examen de fond d'oeil montre des papilles floues.

Puis à partir du mois de mai 1950 s'installe un épisode complexe d'oedème du membre inférieur droit s'accompagnant d'un syndrome douloureux, qui bientôt s'étend, pour aboutir en Juillet à une paralysie des raccourcisseurs, sans trouble de la sensibilité. Ce tableau s'accentue, englobant bientôt la main gauche jusqu'à la mi-janvier 1951, date à laquelle on constate une légère récupération.

La dernière fois que la malade est vue, on ne constate aucune modification de la rate, et les adénopathies sont toujours absentes.

- Entre le 8 janvier 1950 et le 9 avril 1951 les examens hématologiques ont donné les résultats suivants :

8-2-50	G.B. = 16.600	dont 76 %	de lymphocytes
17-4-50	G.B. = 16.600	" 96 %	" "
5-5-50	G.B. = 22.800	" 80 %	" "
22-5-50	G.B. = 30.000	" 83 %	" "
22-6-50	G.B. = 22.800	" 70 %	" "
4-7-50	G.B. = 24.600	"	
11-7-50	G.B. = 16.600		
9-2-51	G.B. = 39.800	" 91 %	" "
9-3-51	G.B. = 31.400	" 98 %	" "
4-4-51	G.B. = 42.500	" 97 %	" "

Tandis que le myélogramme du 14 juillet 1950 avait révélé 68,5 % d'éléments de la série lymphoïde.

COMMENTAIRE (OBS. I)

-:-

Après lecture de cette observation, peut-on considérer le cas qui est relaté, comme entrant dans le cadre des leucémies lymphoïdes que rien, cliniquement, ne permet de déceler ? Est-ce vraiment un exemple de ce que Ch. AUBERTIN appelle "la Forme Médullaire pure de leucémie lymphoïde chronique" ? Nous le croyons.

On pourrait en effet nous objecter que le seul fait d'avoir constaté chez cette malade que la rate était augmentée de volume, ne serait-ce que légèrement, enlève à la leucémie son caractère purement médullaire.

Etant donné l'absence d'adénopathies, il faudrait alors envisager le diagnostic de leucémie lymphoïde chronique à forme splénique, telle que la décrivent HAYEM et LION. Mais on sait qu'en pareil cas, la splénomégalie est massive ; elle domine largement le tableau clinique : on trouve une rate volumineuse, beaucoup plus volumineuse que dans la forme commune, dépassant le rebord costal, atteignant même parfois l'ombilic. Dans l'observation de notre malade, la légère hypertrophie constatée est loin d'atteindre de pareilles proportions. On connaît d'autre part la fréquence des splénomégalias aussi discrètes. Enfin, le fait le plus remarquable est l'absence de toute modification de volume de l'organe au cours de longs mois.

En ce qui concerne l'adénopathie trachéo-bronchique peut-être décelée sur un cliché radiographique, elle ne fut que soupçonnée, et aucune autre image suspecte ne permit de la confirmer ; il faut en outre noter que l'on

n'a jamais relevé le moindre signe de compression médiastinale.

°°

OBSERVATION II

-:-

Madame C.. Olympe, serveuse de cantine, âgée de 61 ans, est hospitalisée le 12 novembre 1957 pour douleur angineuse avec tachyarythmie, ayant débuté le matin même.

- alors qu'elle allait très bien les jours précédents,

- brutalement, le 12 novembre, au lever, la malade est prise d'une douleur rétrosternale, intense, irradiant dans toute la région thoracique, remontant jusqu'à la gorge avec engourdissement du bras gauche.

- douleur angoissante, s'accompagnant de nausées. Jusqu'ici il lui était arrivé de ressentir un pincement sous-mammaire, pour lequel elle avait subi un E.C.G. à Laennec.

Pas d'antécédent sauf hypertension artérielle (Maxima entre 20 et 24) depuis 1950.

Bon état général.

Examen : persistance de la douleur thoracique

Palpitations disparues

Céphalées intenses.

Température à 38°

A l'auscultation du coeur : pouls à 54 ; souffle systolique léger peut-être anorganique.

T.A. 18/10

Le reste de l'examen ne révèle rien et surtout pas de splénomégalie ni d'adénopathie.

Or, la numération globulaire systématique d'entrée pratiquée le 13 novembre 1957 montre:

G.R. : 4.400.000

G.B. : 32.000 dont 80 % de lymphocytes
19 % de polynucléaires
1 % de monocytes

La gorge est normale - Aucun antécédent infectieux récent. La réaction de Paul et Bunnell est négative.

L'examen clinique plus approfondi des aires ganglionnaires ne montre qu'un petit ganglion axillaire gauche, très banal et un ganglion axillaire droit dont la taille est celle d'une noisette. Enfin, on peut retrouver quelques petits ganglions cervicaux droits, non évocateurs. En fait, il s'agit bien d'une découverte d'examen systématique du sang, et on pose le diagnostic que confirmera la ponction sternale.

Etant donné l'état général satisfaisant la malade sort de l'hôpital sans traitement.

Myélogramme le 19-11-57 : envahissement lymphocytaire indiscutable (73 %). Pas de formes jeunes.

Le 18-12-57, une nouvelle formule sanguine montre :

G.B. : 45.800 dont 96 % de lymphocytes, et on institue un traitement au Chloraminophène.

Le 6-I-58 : G.B. = 32.600 avec 33 % de lymphocytes,

Le 5-2-58 : G.B. = 18.800 " 80 % " "

Cette fois, on note l'apparition d'un ganglion de la chaîne trapézienne gauche, d'un ganglion axillaire droit mais qui gardent cependant des proportions très minimes.

La rate est percevable sur trois travers de doigts, on peut la sentir dans les inspirations forcées.

On continue le traitement par Chloraminophène.

Le 5 mars 1958, par suite d'une crise de lipothymie avec palpitations, tandis que la T.A. était imprenable, on conseille l'arrêt du Chloraminophène.

G.B. = 6.000 dont 87 % de lymphocytes.

On constate que les ganglions de la chaîne trapézienne et le ganglion axillaire gauche sont inchangés.

°°

COMMENTAIRE (OBS. II)

-:-

Il nous faut redire le caractère banal des quelques ganglions dont nous avons fait mention. Ils ne pouvaient en rien faire penser à une Lymphose, et peut-être ne doit-on considérer cette discrète manifestation que comme une réaction au traitement par le Chloraminophène. Seul un examen histologique permettrait de trancher la question. Sans doute, cette observation étant toute récente, manque-t-on encore du recul nécessaire pour juger de la persistance de l'absence de signes cliniques. Le temps écoulé depuis l'établissement du diagnostic est cependant suffisant pour éliminer une réaction leucémoïde d'origine infectieuse, dont il est logique d'avoir envisagé l'hypothèse au premier abord.

De toute façon, l'intérêt majeur de cette observation nous semble résider avant tout dans le fait que la découverte d'une leucémie lymphoïde chronique fut effectivement la conséquence d'un examen hématologique réellement systématique.

-:-

DIAGNOSTIC

-:-

DIAGNOSTIC POSITIF

De par sa définition même, la forme qui nous préoccupe de la leucémie lymphoïde chronique ne peut être diagnostiquée cliniquement.

De la description classique des signes physiques et fonctionnels qui font penser à une lymphose, il n'en demeure qu'un : l'atteinte de l'état général, qui si elle est fréquente est loin toutefois d'être constante, auquel on peut ajouter la durée relativement longue de l'évolution. Quant aux résultats de l'examen physique, il est bien certain qu'une adénopathie, minime et localisée, une matité splénique quelque peu élargie ne permettront jamais d'évoquer le diagnostic. Enfin, les symptômes qui amènent le malade à consulter étant des plus divers, aucun ne peut être retenu comme plus fréquent.

Aussi, il faut bien le dire, c'est l'examen hématologique systématique le plus souvent, qui fera découvrir la maladie ; c'est la ponction sternale qui en donnera la certitude.

A côté d'une anémie fréquente, mais souvent modérée, on trouvera une leucocytose, dont le taux sera un peu inférieur à celui de la leucémie lymphoïde à forme normale. Certains ont même soutenu l'existence de formes leucopéniques (A.F. ZANATY). En fait, les chiffres de 25.000 à 50.000 G.B. seront les plus courants.

La lymphocytose, par contre, sera d'une proportion importante, quelquefois massive, comme dans les autres formes de la maladie.

Les résultats donnés par le myélogramme ne laisseront plus de doute, en montrant l'infiltration lymphocytaire ; mais on ne devra y trouver que peu de formes jeunes, peu de formes atypiques, peu de mitoses, car de telles constatations devraient alors faire envisager un épisode aigu.

DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

Si la ponction sternale est maintenant intégrée dans les actes de la pratique courante et ne comporte que des risques minimes, il n'en reste pas moins qu'elle constitue pour le malade une épreuve fort désagréable souvent douloureuse. Aussi l'étude de la moelle osseuse garde-t-elle des indications plus précises que celles des simples examens d'orientation, tels que numération-formule sanguine, tests humoraux etc... et la réserve-t-on aux cas où les premières constatations ont fait émettre un doute sur l'intégrité du tissu hématopoiétique.

Il semble donc que l'on puisse dissocier en deux groupes les circonstances dans lesquelles on discutera de la leucémie lymphoïde cliniquement asymptomatique avec celui d'autres affections.

La lymphocytose sanguine est un signe fréquent au cours des affections les plus diverses. Aussi, comme l'estiment CROIZAT, REVOL et RENDU devra-t-on n'envisager le diagnostic de leucémie lymphoïde à forme médullaire pure qu'avec une extrême prudence, surtout en face d'une formule leucopénique.

Il peut en effet s'agir, d'une SIMPLE ANEMIE

APLASTIQUE, dont le tableau clinique est souvent ouvert par des épisodes hémorragiques et dont l'aspect hématologique peut prêter à confusion : leucopénie sanguine, où la granulopénie donne à la lymphocytose une importance anormale, importance toute relative en fait. La ponction sternale montrerait au milieu de très rares éléments de la série rouge, la pauvreté de la série blanche représentée seulement par quelques monocytes et lymphocytes.

De même, on devra penser au diagnostic d'AGRANULOCYTOSE au cours de laquelle le sang circulant contient une proportion à première vue considérable de lymphocytes : 80 à 90 % Là encore, il ne s'agit que d'une lymphocytose sanguine relative ; en nombre absolu, les lymphocytes sont à un taux normal, la disproportion vient de l'effondrement du taux des polynucléaires. Il faut noter la tendance à l'hyperplasie lymphoïde que présente quelquefois la moelle osseuse au cours de cette affection.

Plus intéressant semble être le problème diagnostique lorsque la lymphocytose accompagne une leucocytose plus ou moins importante. Là il faudra avant d'affirmer l'existence de la leucémie lymphoïde, éliminer les autres syndromes aigus et surtout chronique pouvant la simuler.

Et parmi les infections aiguës, on sait combien la COQUELUCHE peut faire monter les taux lymphocytaires à des chiffres considérables. Mais il s'agit là seulement d'un syndrome sanguin purement périphérique et que la clinique permet facilement d'identifier.

LA LYMPHOCYTOSE INFECTIEUSE AIGUE de C. SMITH où le sang peut contenir de 50.000 à 60.000 G.B. avec près de 50 % de lymphocytes et qui s'accompagne quelquefois d'une réaction

médullaire dans le même sens, pourrait être évoquée n'était la notion d'âge : enfant jeune le plus souvent , et l'évolution généralement si simple qui la caractérise. De même les syndromes lymphocytaires qui accompagnent certaines infections aiguës ou chroniques, certaines viroses (rougeole, varicelle, maladie d'Armstrong) seront relativement vite éliminées.

Plus sérieux sera le problème posé par les diverses affections où la lymphocytose revêt un caractère chronique.

- Ainsi ce trouble, sur lequel J. BERNARD en 1943 avec GRANIER et CORDIER a attiré l'attention, que l'on rencontre parfois au cours du "Benzolisme larvé" : leucocytose pouvant atteindre 25.000 à 30.000 avec 80 à 85 % de lymphocytes, tandis qu'existe ou semble exister dans la moelle une lymphocytose, qui n'est en réalité que relative. Cette anomalie cesse dès l'éviction du toxique.

On peut aussi évoquer le type leucémique des formules sanguines qui accompagnent certaines affections cutanées : c'est ainsi que l'on a pu observer cette manifestation au cours du MYCOSIS FONGOÏDE , dans certains cas même, il y aurait une très forte prédominance lymphocytaire (GATE, GOUGEROT). Ces cas ont donné lieu à discussion.

De toute façon, ils sont rares, et une telle transformation de la formule sanguine ne s'accompagne d'aucune modification de l'histologie médullaire, d'autre part, la clinique et la structure granulomateuse polymorphe de l'infiltrat cutané permet de la rattacher au Mycosis fongoïde. C'est en fait un diagnostic qui ne se posera que très rarement.

Plus intéressante pourrait être la différenciation entre une leucémie lymphoïde sans splénomégalie ni adénopathie et les cas de PURPURA HÉMORRAGIQUE AVEC LYMPHOCYTOSE dont MINOT a cité quelques exemples en 1936. Le mode de début des deux syndromes peut en effet être comparable : MINOT fait état de sujets fatigués, plus ou moins fébriles, qui présentent un purpura des membres inférieurs, tandis que la formule sanguine objective une leucocytose avec 70 à 80 % de lymphocytes, qu'accompagne une thrombopénie. Il faut cependant remarquer qu'il s'agit là d'un tableau généralement assez aigu, que parmi les lymphocytoses, contrairement à ce qui est le plus souvent dans la lymphose, se trouve une proportion notable de formes anormales, et qu'enfin l'évolution s'avère rapidement bénigne bien que les récives soient fréquentes, correspondant souvent au cycle menstruel chez la femme.

De toute façon, en cas de doute, la ponction sternale, au cours du "purpura hémorragique avec lymphocytose" montre une moelle parfaitement normale.

Venons en maintenant à l'éventualité dans laquelle la ponction sternale a révélé un envahissement lymphocytaire de la moelle, parallèlement à celui du sang. Si, parmi les lymphocytes tant médullaires que sanguins se trouvent des éléments immatures de la lignée lymphoïde, en forte majorité ou seulement en trop grande proportion on pensera à la LYMPHOBLASTOSE AIGUE. Et, si les myélogrammes antérieurs ne montraient pas de cellules jeunes, il faudra conclure à une poussée aiguë terminale (observation de M. TROUILLER).

Enfin, et surtout, il nous faut aborder le problème des "réactions leucémoïdes" dont on connaît la difficulté extrême qu'il peut

y avoir à les différencier des leucémies vraies et surtout des formes sans splénomégalie ni adénopathie.

Nous voulons parler de la "réaction leucémoïde de sang associée à la tuberculose" dont parlèrent RYAN et MEDIAR en 1937 ; et dont vingt-deux ans plus tard GARDNER et METTIER rapportèrent entre autres, une observation fort intéressante :

Il s'agissait d'un homme de 73 ans, tuberculeux connu depuis 25 ans : on envisagea chez lui le diagnostic de tuberculose miliaire associée à une leucémie lymphoïde "infra-clinique" ; il présentait une atteinte marquée de l'état général, fièvre à 38°, s'accompagnant d'un syndrome respiratoire et cardiaque, et son sang montrait une leucocytose avec 95 % de lymphocytes . On ne trouvait chez lui ni adénopathie ni splénomégalie ; l'évolution fut écourtée au bout d'un mois par un accident cardiaque et l'autopsie révéla une énorme dissémination du bacille de Koch et qui plus est, une réaction type "leucémie lymphoïde" au niveau de la moelle sternale. Or cette dernière était marquée de follicules tuberculeux avec des zones caséeuses et un aspect de destruction trabéculaire.

"Dans ce cas, écrivent GARDNER et METTIER, chez un sujet de cet âge, présentant une maladie prolongée et une formule blanche si typique, le diagnostic de leucémie lymphatique chronique était des plus plausibles, et l'on pourrait penser à première vue que cette leucémie chronique avait réactivé une vieille tuberculose fibreuse. Mais l'autopsie ayant révélé des follicules jeunes et anciens suggère une bactériémie répétée".

Des phénomènes similaires ayant été constatés par d'autres auteurs (FELDMAN et STASNEY)

ceux-ci se demandèrent s'il ne s'agirait point du résultat d'une irritation permanente de la moelle par l'infection.

GARDNER et METTIER conclurent, eux, que l'élévation de la formule blanche avec la lymphocytose était une réponse à la tuberculose miliaire progressive.

Enfin, on sait qu'il est fréquent de voir associée à des cancers épithéliaux, et plus particulièrement à des cancers pulmonaires, une leucocytose avec bouleversement de la formule blanche qui montre une lymphocytose pouvant monter à 90 ou 95 %.

Il faut cependant reconnaître que la découverte du néoplasme précède le plus souvent celle du trouble sanguin et que dans la plupart des cas le myélogramme serait normal. Pourtant, il n'est pas exclu que devant un syndrome bâtarde on soit amené à faire quelques examens sanguins et c'est alors que le diagnostic pourrait se poser. D'autant plus que dans un nombre non négligeable d'observations, on a trouvé, en de telles circonstances, un trouble associé au niveau de la moelle hémato-poïétique.

Dans ces cas, il est nécessaire de pousser les investigations au maximum, pour tenter de différencier une simple réaction lymphoïde d'une leucémie vraie.

Pour illustrer la difficulté qu'il y a souvent à faire la part des deux, nous citerons deux observations :

La première rapportée en 1950 par EVEN, VIBERT et OURY :

Un homme de 68 ans présente des manifestations évocatrices de cancer du poumon (altéra-

tion de l'état général, fébricule, toux et crachats hémoptoïques, opacité rétractile de la base droite avec épanchement pleural purulent cloisonné), diagnostic que confirme la biopsie qui révèle un épithélioma malpighien spinocellulaire.

Or un hémogramme montre :

G.B. = 103.000

Polynucléaires neutro	: 11 %
" éosino	: 0,5 %
" baso	: 0
Monocytes	: 0,5 %
Lymphocytes	: 88 %

tandis que la moelle révèle : 80 % de lymphocytes à côté d'une faible proportion d'éléments jeunes : 1 myéloblaste, 1 promyélocyte, 4 myélocytes, 5 métamyélocytes, et 0,5 érythroblaste.

Un traitement radiothérapique amène une diminution de la lymphocytose à 35 % dans le sang, mais les signes fonctionnels et l'état général restent inchangés.

La deuxième observation dont nous voulons faire état fut publiée parmi d'autres en 1954 par BOUSSER et MATHE : il s'agissait d'un homme de 71 ans qui, vu en 1949, présentait une anorexie progressive, accompagnée d'une asthénie apparue un an plus tôt. On notait chez ce malade des antécédents de tuberculose pulmonaire.

Les diverses formules sanguines qui furent alors pratiquées montrèrent, en même temps qu'une anémie variant de 3.080.000 à 4.320.000 de 29.000 à 52.000 G.B. dont 76 à 80 % de lymphocytes. La moelle était lymphoïde.

Or l'examen physique ne permettait de re-

trouver ni adénopathie ni splénomégalie ; par contre on put rapidement attribuer les troubles fonctionnels que présentait cet homme à un cancer de l'oesophage dont l'évolution fut fatale à brève échéance.

Dans ces deux observations, doit-on voir une coïncidence entre cancer et lymphose ? Peut-on établir une hypothèse de même maladie cancéreuse, comme l'ont avancé certains ? Ou seulement d'un terrain communément favorable ? Peut-on même devant ces faits affirmer une différence entre la "réaction leucémoïde" de certains cancers et la leucémie chronique vraie ? Questions bien difficiles à résoudre dans l'état actuel de nos connaissances.

Et tandis que REICH écrivait en 1936 : "Il est des cas où la moelle devient lymphoïde du fait de sa propre invasion par des cellules cancéreuses", BOUSSER et MATHE affirment "l'invasion lymphoïde de la moelle n'est pas spécifique de la leucose".

DISCUSSION

-:-

A la lueur des faits que nous venons d'étudier, la forme sans splénomégalie ni adénopathie de la leucémie lymphoïde chronique nous apparaît-elle comme une modalité bien particulière de la maladie évoluant pour son "propre compte", parallèlement, pourrait-on dire, à la forme commune ?

Au contraire, n'en est-elle pas une étape ? Existe-t-elle même ?

Certains, en effet, en ont contesté la réalité ; BOUSSER et JALLUT, sans toutefois nier son existence, insistent sur son caractère de grande exception. A leur avis, on peut en fait retrouver assez souvent cliniquement même quelques petits ganglions, et nous ne pouvons que souscrire à leur opinion ; pour eux, l'examen anatomique montre que les lésions sont plus ou moins diffuses et très rarement uniquement médullaires. Sur ce dernier point, il nous semble cependant que l'on puisse faire une restriction : il est en effet permis d'émettre un doute sur le caractère de la chronicité des cas où, après une évolution rapidement fatale, une autopsie fut pratiquée : observation de ZANATY, en 1934, de KLIMA et SEYFRIED en 1937, etc...

Pour HOGGIE, la forme "infra-clinique" de la leucémie lymphoïde chronique ne représente que le stade initial de la forme plus couramment observée ; il considère la lymphocytose

sanguine comme le premier changement détectable. Pour lui, la description classique de l'adénopathie caractéristique, de la splénomégalie et de la très haute leucocytose correspond probablement à une phase tardive dans l'histoire naturelle de la lymphose ; mais c'est la période de la maladie qui a été la plus étudiée du fait de son évidence. Il cite entre autres, le cas d'une femme de 64 ans, vue en dermatologie en 1953 pour un purpura généralisé qui durait depuis un mois, plus marqué aux bras et aux jambes. Aucun signe clinique de lymphomatose n'était détectable. Le purpura régressa sous l'influence d'un traitement banal, et disparut en avril 1954. La femme fut revue en Février 1955. Elle était en parfaite sante apparente ; la biopsie de la peau n'avait révélé qu'une inflammation péri-vasculaire, nécrosante, sans infiltration leucémique ; et pourtant, entre décembre 1953 et Février 1955 le taux de ses globules blancs était progressivement monté de 18.000 à 25.000 et la lymphocytose de 16 % à 21 %. et HOUGIE conclut : "La biopsie dans la leucémie lymphoïde précocement suspectée perd beaucoup de sa valeur si on considère ces cas. La phase silencieuse, sans infiltration du tissu réticulo-endothélial dure sûrement des années".

En revanche, pour HOFSTETTER, de Berne, il s'agit d'une forme de leucémie lymphoïde, atypique certes, mais indiscutablement réelle et évoluant selon des modalités propres, ne correspondant nullement à une étape initiale de lymphose. Et en 1955, il publie une observation qui nous semble être un argument de poids en faveur de cette conception.

Une femme de 53 ans est atteinte en 1937 d'une importante sinusite maxillaire bilatérale devenue chronique. A 58 ans, elle présente des adénopathies cervicales, axillaires

et inguinales qui bientôt régressent spontanément. Deux ans plus tard, nouvelle poussée ganglionnaire, s'accompagnant d'amaigrissement. Pas de splénomégalie. On pratique alors une formule sanguine qui révèle une leucocytose à 57.000 avec 92 % de lymphocytes. Le diagnostic de leucémie lymphoïde chronique est alors posé et on soumet la malade à la radiothérapie (3.000 r en quinze séances). Les adénopathies disparaissent ; la leucocytose retombe à 6.500 avec 65 % de lymphocytes, puis remonte à 13.300 dont 49 % de lymphocytes. En 1949, elle est à nouveau revue plusieurs fois, et les examens ne révèlent aucune adénopathie, mais une formule blanche oscillant entre 25.000 et 40.000 éléments, dont 50 à 80 % de lymphocytes.

On institue alors un traitement à l'Arsylène.

A partir de 1950, se succèdent des épisodes infectieux : bronchites, sinusites, otites, broncho-pneumonies. Plusieurs cures d'Arsylène sont prescrites et la leucocytose oscille entre 9.000 et 20.000 G.B. tandis que la lymphocytose varie de 34 % à 54 % et qu'une ponction sternale donne les éléments suivants.

Cellules de la lignée érythropoïétique	20 %
Myéloblastes	0,5 %
Promyélocytes	1,5 %
Myélocytes	7 %
Métamyélocytes	17 %
Polynucléaires neutro	6,5 %
" éosino	2 %
" baso	1 %
Mononucléaires	1,5 %
Lymphocytes	41,5 %
Cellules du reticulum	0,5 %

En 1952, une cure radicale des sinus ethmoïdaux et maxillaires est pratiquée. La leucocytose tombe alors à 6.000, 8.000 G.B. avec 35 à 45 % de lymphocytes.

Après de nombreuses infections intercurrentes, la malade est à nouveau examinée à fond en avril 1954 ; le foie est toujours normal, la rate non augmentée de volume, et les adénopathies n'ont pas réapparu depuis près de dix ans. La formule sanguine montre une leucocytose voisine de 10.000 G.B. (9.700, 10.300) avec 50 à 64,5 % de lymphocytes. La vitesse de sédimentation est à 8-25.

On met alors en doute le diagnostic de Leucémie Lymphoïde Chronique, et, on pratique une nouvelle ponction sternale qui révèle entre autres :

Lymphocytes	73,5 %
Cellules du reticulum	1 %

Il faut se rendre à l'évidence.

Et, en 1956, les signes cliniques sont toujours absents.

Voilà donc un cas assez exceptionnel, où la phase initiale d'une leucémie lymphoïde chronique s'est banalement manifestée par des adénopathies, sans splénomégalie toutefois, adénopathies qui, sous l'influence du traitement, ont normalement régressé, mais qui, sur une période de plus de dix ans, n'ont jamais réapparu ; tandis qu'au cours des six dernières années, le sang et la moelle sont restés, à des taux variables, certes, mais d'une façon indubitable, les indices d'une lymphose réellement infra-clinique.

Sans doute, ne peut-on s'empêcher de penser à la réaction infectieuse pseudo-leucémique dont en particulier VERKKUNNEN a parlé. Mais

au cours de telles réactions, le taux maximum des lymphocytes trouvés dans la moelle ne dépasse pas le chiffre de 38 %. Or dans l'observation que nous venons de voir, la ponction sternale a montré jusqu'à 75 %, dépassant donc largement la limite. ROHR estime pourtant que l'on peut observer, dans les cas de "Myélite Interstitielle" des lymphocytoses d'origine réactionnelle pouvant monter à plus de 80 %. Mais alors les cellules du reticulum participent à la réaction et sont augmentées en nombre ; et nous avons pu remarquer que dans le cas rapporté par HOFSTETTER il n'en est rien.

"Il s'agit donc bien, écrit ce dernier, d'une infiltration leucémique. Nous ne pouvons évidemment pas savoir si l'envahissement lymphocytaire existe dans les organes profonds, mais, cliniquement, l'atteinte semble localisée à la moelle uniquement, et dans l'état actuel des choses, on ne peut considérer cette observation autrement que comme une lymphadénose médullaire pure. Il est certain que les infections nombreuses dont a été atteinte notre malade sont une conséquence et non la cause des troubles sanguins".

Et HOFSTETTER conclut : "L'infiltration lymphocytaire de la moelle est le commun dénominateur des Leucémies Lymphatiques".

Disons avec GRAILLY, LEGER, BLANC, STAEFFEN et PERLANT que s'il est des cas où la prolifération leucosique est systématisée, infiltrante, envahissante, s'il en est d'autres où les localisations anatomiques sont plus restreintes, si enfin certaines formes d'apparence purement médullaire peuvent n'être que le stade initial de lymphomatoses qui s'étendront, il reste un contingent irréductible d'observations où le processus leucosique semble durablement localisé à la moelle :

centre virulent ou centre histologique de cellules malignes, disent-ils, la moelle en tout cas n'induit pas d'autres localisations appréciables ; le sang charrie des lymphocytes dont beaucoup sont probablement d'origine médullaire ; les autres tissus paraissent donc être peu réceptifs au processus.

"Sclérose préalable disait TOURAINE, ou quelque'autre état, peut-être infra-histologique des récepteurs rétothéliaux qui les rend passagèrement ou durablement insensibles ? Le mécanisme reste obscur ; force est d'utiliser des termes basés sur des constatations cliniques et biologiques."

ETIOLOGIE

-:-

On sait le mystère qui entoure les causes déterminantes des leucémies en général, de la leucémie lymphoïde en particulier quelle que soit sa forme. Si des faits précis ont permis de retenir le rôle à peu près certain de quelques facteurs physiques, chimiques ou biologiques, il n'en reste pas moins que dans l'ensemble le problème étiologique de l'affection, loin d'être résolu, donnera lieu encore à bien des discussions. Il n'y a pas d'exception pour la forme sans adénopathies ni splénomégalie de la Leucémie Lymphoïde Chronique.

L'étude des observations dont nous avons fait état ne nous permet guère de soupçonner une influence quelconque : aucun toxique, aucun antécédent, aucune hérédité n'ont pu être remarqués chez nos malades

Force nous est donc de nous en tenir aux hypothèses généralement admises.

La leucémie lymphoïde chronique est dite trois fois plus fréquente chez l'homme que chez la femme. Les observations de la forme qui nous intéresse portent sur un nombre trop restreint de cas pour pouvoir mettre en cause cette opinion.

Le rôle de l'âge, ou tout au moins son incidence, doit être admis : maximum de fréquence entre 50 et 70 ans. On sait que

les leucémies lymphoïdes de l'enfant sont quasi toutes aiguës.

L'hérédité pourrait jouer aussi un rôle, toutefois beaucoup moins évident chez l'homme que chez la souris ; à tel point que la plupart des cas où il a été reconnu sont cités dans la littérature, et ils ne sont pas tellement nombreux.

Enfin, rappelons que le Benzol est rarement à l'origine d'une leucémie du type lymphoïde, qu'un seul cas de cette affection, sur 47 observés, a été reconnu chez les survivants des explosions atomiques de Nagasaki et d'Hiroshima.

Quant à la leucémie des radiologues, elle est beaucoup plus souvent du type myéloïde.

TRAITEMENT

--

Lorsque l'on envisage le problème thérapeutique de cette forme de Lymphose, une première question vient à l'esprit : étant donné l'absence généralement observée de troubles chez les malades qui en sont atteints et les dangers que comportent tous les traitements anti-leucémiques, quelle que soit leur nature, faut-il les appliquer ?

Le but de la thérapeutique dans les hémopathies est malheureusement encore limité au soulagement du malade ; on sait que si les résultats immédiats sont apparemment remarquables, la rechute est constante et le pronostic lointain n'en reste pas moins inéluctablement fatal.

Par contre, on connaît les risques des agents habituellement employés, qu'ils soient physiques ou chimiques : ils exposent à de graves troubles sanguins qui peuvent venir compliquer le tableau (anémie, agranulocytose, aplasie médullaire), étant donné l'impossibilité dans laquelle on se trouve de limiter leur action à la lignée d'éléments figurés que l'on souhaite atteindre ;

De plus, en ce qui concerne la radiothérapie, elle a l'inconvénient de soumettre le malade à une obligation moralement pénible, tout traitement par "rayons" étant généralement considéré comme l'indice de la malignité de l'affection en cause.

Il faut cependant admettre qu'elle peut apporter même dans cette forme de leucémie lymphoïde chronique des résultats appréciables ; c'est ainsi que dans notre observation sous l'effet de la Téléroentgenthérapie, on a vu le taux de la leucocytose s'abaisser nettement, puisqu'en un mois (décembre 49) elle est passée de 76.000 à 36.000 G.B., toutefois, la lymphocytose, elle, n'a été que peu modifiée par cette cure (89 à 84 %). Il faut noter de plus que cette décision thérapeutique n'avait été prise que devant la survenue d'une poussée aiguë.

Ch. AUBERTIN avait cru devoir soumettre son malade à une radiothérapie localisée aux seules extrémités osseuses, du fait de l'absence probable d'envahissement de la rate et des ganglions par le processus leucosique ; en réalité, l'expérience a montré que si l'on dirige le rayonnement sur les aires ganglionnaires et splénique, on obtient des résultats similaires.

De toute façon, si l'on prescrit une thérapie physique, il semble qu'à l'opposé de la forme commune de la leucémie lymphoïde chronique, où la radiothérapie aux champs multiples est préférable, la forme sans adénopathie ni splénomégalie soit justiciable, comme le préconisent COTTENOT, CHERIGIE et MALLARME, de téléroentgenthérapie à doses faibles et espacées, non sans une surveillance vigilante de l'hémogramme.

En ce qui concerne les agents chimiques, susceptibles d'être utilisés, on connaît leur multiplicité et leurs inconvénients, parfois comparables à ceux des agents physiques ; et leur efficacité a la réputation d'être moindre.

Des travaux relativement récents ont cepen-

dant, de nouveau, attiré l'attention sur la catégorie des ypérites azotées ; c'est ainsi que l'on a pu constater une efficacité certaine du CB 1348 (Chloraminophène) qui en plus de l'avantage d'une administration facile et peu astreignante pour le malade présenterait une toxicité beaucoup moins importante.

Aussi croyons-nous qu'un tel traitement par sa simplicité d'application comme par les dangers moindres auxquels il expose, trouve dans la forme de la leucémie lymphoïde que nous venons de voir une de ses meilleures applications. Cependant, et pour les raisons que nous avons exposées plus haut, nous croyons que toute thérapeutique spécifiquement hématologique doit être réservée aux cas où surviennent des signes d'intolérance à une prolifération lymphoïde exagérée, ou à ceux dont l'évolution risque de tourner court par une poussée aiguë.

Il va sans dire qu'un tel traitement devra être complété, si besoin est, par la série des prescriptions habituellement utiles, telles que transfusions, hormones, etc...

CONCLUSIONS

-:-

I.- Si la Leucémie Lymphoïde Chronique se manifeste habituellement par des signes cliniques assez évocateurs, il est des cas où en l'absence de toute symptomatologie physiologique ou fonctionnelle, seuls les examens hématologiques permettront d'en poser le diagnostic.

II.- De telles observations restent très rares puisque depuis trente ans, le nombre des cas publiés dans la littérature se limite à une dizaine environ.

III.- Il s'agit habituellement d'un malade examiné pour une cause quelconque chez lequel on envisage, devant une importante lymphocytose sanguine que rien n'explique, le diagnostic de leucémie lymphoïde chronique, diagnostic que vient confirmer l'envahissement de la moelle osseuse. Mais il faut éliminer, en plus des causes de lymphocytose sanguine en général, les "réactions lymphoïdes de la moelle" d'origine infectieuse ou néoplasique.

IV.- Cette forme de Leucémie Lymphoïde Chronique a été contestée. Certains ont en effet voulu n'y voir que le stade initial de la forme commune. Il semble cependant qu'elle constitue bien une modalité particulière de la maladie, mais les raisons qui limitent la prolifération lymphoïde au

sang et à la moelle restent problématiques.

V.- Comme pour toutes les Leucémies, l'étiologie en demeure imprécise.

VI.- Son traitement pose surtout le problème de savoir s'il doit être appliqué, étant donné que cette affection est le plus souvent bien supportée. Si les agents physiques semblent avoir une heureuse action, la Chimiothérapie anti-leucémique actuelle paraît trouver dans cette forme une de ses meilleures indications.

-:-

Vu :
Le Président :
signé :
PASTEUR VALLERY-RADOT

Vu :
Le Doyen :
signé : L. BINET

Vu et Permis d'Imprimer
Le Recteur de l'Académie de Paris
signé : Jean SARRAILH.

BIBLIOGRAPHIE

-:-

I - AUBERTIN

Un cas de Leucémie Lymphatique Chronique sans augmentation de volume de la rate ni des ganglions
Soc.Méd.Hôp. Paris 1927

2 - BENSIS et GOUTTAS

Deux cas de leucémie lymphoïde chronique, sans splénomégalie ni hypertrophie des ganglions
Le Sang 1930

3 - BERNARD J.

Maladies du Sang. Edit. Flammarion

4 - BOUSSER et MATHE

Cancers épithéliaux et leucémie lymphoïde chronique
Sem. Hôp. 14 1954

5 - BOUSSER et JALLUT

Quelques aspects particuliers de la L.L.C. - Leur traitement.
Bull.Méd. oct. 1954

6 - CRISTOL D.

Métastases médullaires des épithéliomas
Rev.Prat. 15 1956

7 - CROIZAT, REVOL et RENDU

Etude Clinique des Lymphoses
Rev.Prat. oct. 1955

- 8 - CROIZAT, REVOL et RENDU
Etude Statistique des Lymphoses (A propos de 100 cas)
Le Sang 1955
- 9 - DELORE, GUICHARD, BRETTE et PHILIPPE
Leucémie Lymphoïde à forme médullaire pure
Lyon Médical 1945
- 10 - DEGOS
Traité de Dermatologie -
Edit. Flammarion
- 11 - EVEN, VIBERT et OURY
Leucémie Lymphoïde et Cancer du Poumon
Jour.Fr.Med. et Chir. Thor. 15 I 1950
- 12 - GARDNER et MATTIER
Réaction lymphoïde au cours d'une tuberculose miliaire
Blood 1949
- 13 - de GRAILLY, LEGER, BLANC, STAEFFEN et PERLANT
Leucémie Lymphoïde Chronique à forme médullaire pure
Pro.Med. nov. 1954
- 14 - HOFSTETTER
Formes atypiques de la leucémie lymphatique chronique
Praxis. Berne, janvier 1955
- 15 - HOUGIE
Histoire Naturelle de la Lymphose
Ann. of Int. Med. Lancaster Juil. 1956
- 16 - KLIMA et SEYFRIED
Un cas de Leucémie Lymphoïde sans adénopathie ni splénomégalie
Arc.Inn.Med. 30 1937

- 17 - LAMBIN
Encyclopédie Med.Chir.
- 18 - LEHELLE, VIALARD et ROZEY
Un cas de Leucémie Lymphoïde Chronique
sans splénomégalie ni adénopathie évoluant de pair avec un cancer suppuré du poumon
Gaz. Hôp. 1946
- 19 - LEREBoullet et CHRISTOL
Les maladies du Sang en 1953
Rev. du Prat. 15 1954
- 20 - LIOTTA
Leucemia lymphoblastica di originia midollare
Riforma Medica 46 1930
- 21 - MALLARME, COTTENOT, CHERIGIE
Traité d'Electroradiothérapie
- 22 - MINOT
Purpura hémorragique avec lymphocytose
Am.J.Sc. 192 1936
- 23 - MULLER, MICHELAND et RAOUL DUVAL
Un cas de Leucémie Lymphoïde à localisation purement médullaire
Le Sang 1944-45
- 24 - PERLANT
Les Leucémies Lymphoïdes Chroniques à forme médullaire pure
Thèse Bordeaux 1954
- 25 - RENDU
La Lymphose. Contribution à l'étude de la Leucémie Lymphoïde et de ses formes dégradées.
Thèse Lyon 1954

- 26 - ROHR
Deux cas de Leucémie Lymphoïde Chronique de longueur inhabituelle
Helvet. Medica Acta Sept. 1949
- 27 - RYAN et MEDLAR
Coexistence de Leucémie Lymphatique et de Tuberculose pulmonaire avancée.
- 28 - SMITH
Lymphocytose infectieuse aiguë
Advances in Ped. 1947 2
- 29 - TROUILLER
Contribution à l'étude de la Leucémie Lymphoïde à forme médullaire pure
Thèse 1942-43
- 30 - WEIL et ASCHKENAZY
Crypto-leucémie lymphatique sans splénomégalie ni adénopathie, simulant une anémie grave aplastique
Le Sang 1938
- 31 - ZANATY
Lymphadénose médullaire chez un jeune homme de 19 ans sans adénomégalie ni augmentation de volume de la rate.
Wirc. Arch. Path. Anat. 1934

